

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

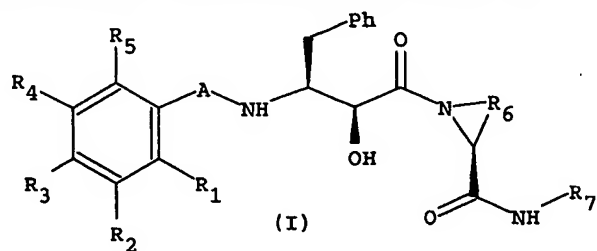
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

98-292095/26 B05 NIHA 96.10.02  
 JAPAN ENERGY CORP \*JP 10101654-A  
 96.10.02 96JP-281415 (98.04.21) C07D 263/14, A61K 31/42, C07D  
 277/06 // A61K 31/40, 31/425, 38/00, C07D 209/16, C07K 14/155  
 New di:peptide derivatives - possess high HIV protease inhibitory  
 activity and stability  
 C98-090801

Dipeptide derivatives of formula (I) and their salts are new.



A = -OCH<sub>2</sub>CO- ;

R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> = H, carboxyl, alkoxy carbonyl, carbamoyl, alkyl carbamoyl, hydroxy, hydroxyalkyl, amino, aminoalkyl, alkylamino or acylamino;

B(7-F1, 14-A2B1, 14-D7C) .3

R<sub>6</sub> = divalent hydrocarbon which forms a 5- to 7-membered ring with the nitrogen and carbon atoms to which it is bound or a divalent group in some of carbons are substituted by heteroatoms;  
 R<sub>7</sub> = 1-6C aliphatic hydrocarbon or aromatic monocyclic hydrocarbon containing less than 12C.

#### USE

(I) are used in the treatment of AIDS.

#### ADVANTAGE

(I) have a comparatively low molecular weight which reduces their excretion from blood into bile. (I) possess high HIV protease inhibitory activity and excellent stability in the body.

#### EXAMPLE

211 mg 1-Ethyl-3-(3-N,N-dimethylaminopropyl)carbodiimide HCl and 168 mg HOBt.H<sub>2</sub>O were added to a suspension of 365 mg (R)-3-[(2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl]-1,3-thiazolidin-4-N'-tert-butylcarboxamide and 167 mg phenoxyacetic acid in 4 ml

JP 10101654-A+

DMF. The mixture was stirred at 25 °C for 14 hours and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in 25 ml and washed with 10% aqueous citric acid, 5% aqueous NaHCO<sub>3</sub> and aqueous NaCl, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH to give, after precipitation from EtOAc/n-hexane, 300 mg (R)-N-tert-butyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(phenoxyacetyl)amino-4-phenylbutanoyl]-1,3-thiazolidin-4-carboxamide. (CBB) (24pp008DwgNo.0/0)

JP 10101654-A

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-101654

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月21日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 7 D 263/14

C 0 7 D 263/14

A 6 1 K 31/42

A 6 1 K 31/42

C 0 7 D 277/06

C 0 7 D 277/06

// A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/40

31/425

31/425

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平8-281415

(22) 出願日

平成 8 年(1996)10月 2 日

(71) 出願人 000231109

株式会社ジャパンエナジー

東京都港区虎ノ門二丁目10番1号

(72) 発明者 野島 俊

埼玉県戸田市新曽南3丁目17番35号 株式会社ジャパンエナジー内

(72) 発明者 三本 勤

埼玉県戸田市新曽南3丁目17番35号 株式会社ジャパンエナジー内

(72) 発明者 高久 春雄

埼玉県戸田市新曽南3丁目17番35号 株式会社ジャパンエナジー内

(74) 代理人 弁理士 藤野 清也 (外 1 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なジペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩及びその医薬用途

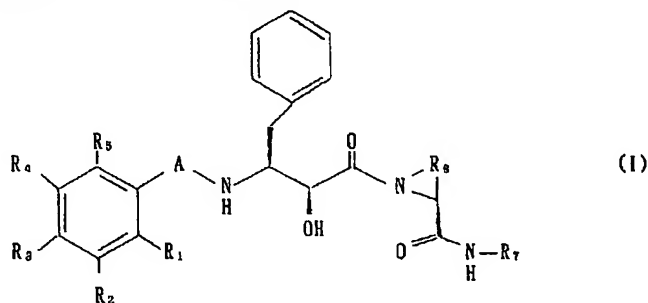
(57) 【要約】

【課題】 H I V プロテアーゼ阻害活性に優れる新規なジペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩、並びに該ジペプチド化合物を有効成分とする抗エイズ薬の提

供。

【解決手段】 一般式 (I) :

【化 1】



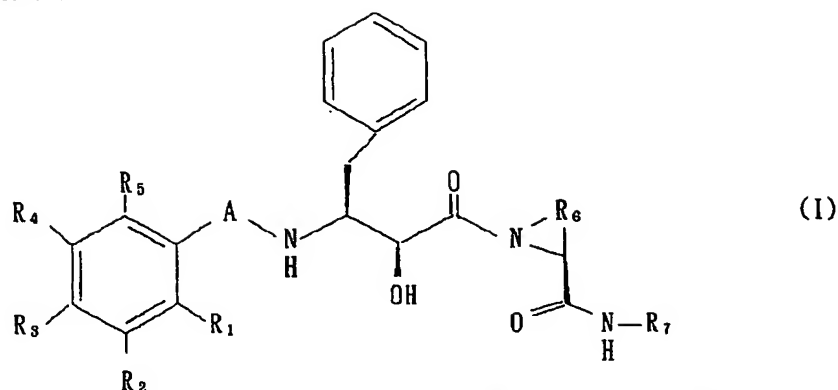
(式中、Aは-OCH<sub>2</sub>CO-を、R<sub>1</sub> ~ R<sub>5</sub> は水素原子、炭素数1~4の炭化水素基、カルボキシ基、カルバモイル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アミノ基、又はアミノアルキル基等を示す。R<sub>6</sub> は、その結合する窒素原子及び炭素原子とともに5~7員環を形成す

る二価の炭化水素基、又はその炭素原子の一部がヘテロ原子で置き換わってなる二価の基を示す。R<sub>7</sub> は、炭素数1~6の脂肪族炭化水素基又は炭素数の総和が12以下の芳香族単環炭化水素から誘導される1価の基を示す。)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I) :

【化1】

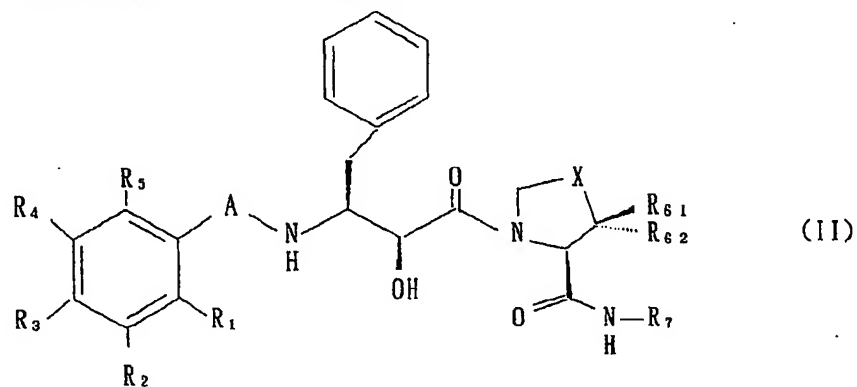


(式中、Aは、 $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ を示す。 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ は、水素原子、炭素数1~4の脂肪族炭化水素基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノ基又はアシルアミノ基を示す。二価の基 $\text{R}_6$ は、その結合する窒素原子及び炭素原子とともに5~7員環を形成する二価の炭化水素基、又は該二価の炭化水素基に含まれる炭素原子の1以上がヘテロ原子で置き換わってなる二価の基を示し、更には、当該環は他の5~7員環と縮環していてもよく、或いは

個数2を超えない置換基を有してもよい。 $\text{R}_7$ は、炭素数1~6の脂肪族炭化水素基又は炭素数の総和が12以下の芳香族単環炭化水素から誘導される1価の基を示し、それらの炭化水素基を構成する炭素鎖骨格は、直鎖式であってもよく、分枝を有してもよく、また該芳香族単環炭化水素基の芳香族単環上には、ハロゲン原子が置換してもよい。)で示される新規なジペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩。

【請求項2】 一般式 (II) :

【化2】

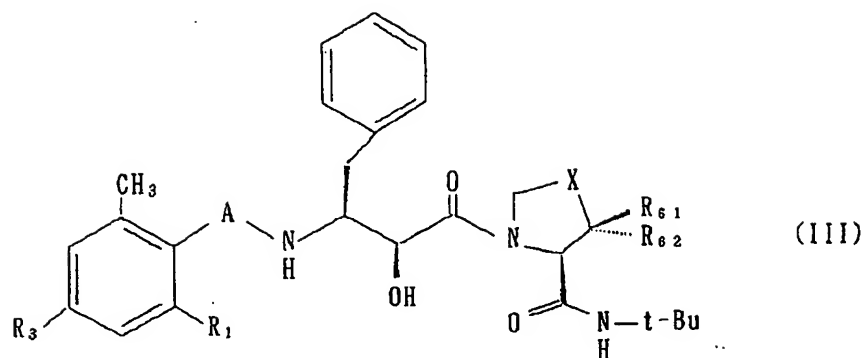


(式中、A、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_7$ は、前記一般式 (I)と同義の基をそれぞれ示す。Xは、メチレン基 ( $-\text{CH}_2-$ )、クロロメチレン基 ( $-\text{CHCl}-$ )、酸素原子又はイオウ原子を示す。 $\text{R}_{61}$ 、 $\text{R}_{62}$ は、それぞれ水素原子又は炭素数1~6の脂肪族炭化水素基を示し、直鎖式

であってもよく、分枝を有してもよい。)で示される前記請求項1に記載の新規なジペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩。

【請求項3】 一般式 (III) :

【化3】

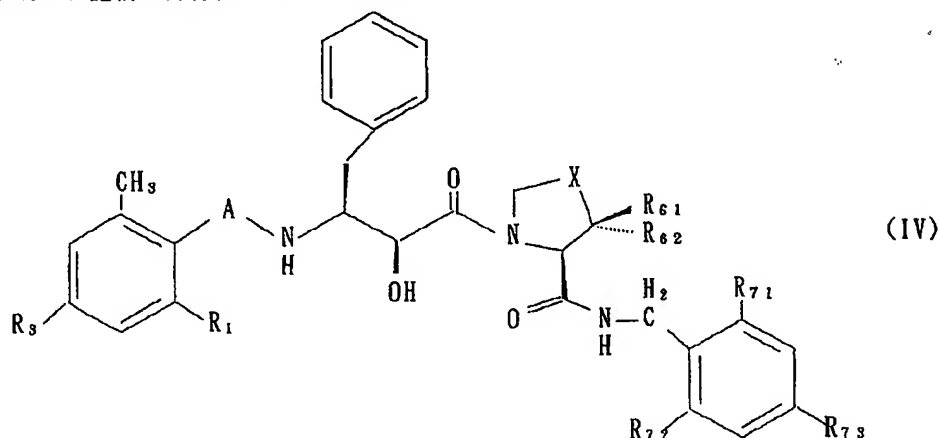


(式中、 $R_1$ 、 $R_2$  は、前記一般式 (I) と同義の基をそれぞれ示す。 $X$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{62}$  は、前記一般式 (II) と同義の基をそれぞれ示す。) で示されることを特徴とする前記請求項 1 又は 2 に記載の新規なジペプチド化合物又

はその薬理的に許容される塩。

【請求項 4】 一般式 (IV)

【化 4】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$  は、前記一般式 (I) と同義の基をそれぞれ示す。 $X$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{62}$  は、前記一般式 (II) と同義の基をそれぞれ示す。 $R_{71}$ 、 $R_{72}$  は、それぞれ水素原子、ハロゲン原子又は炭素数 1～6 の脂肪族炭化水素基を示し、直鎖式であってもよく、分枝を有してもよい。) で示される前記請求項 1 又は 2 に記載の新規なジペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩。

【請求項 5】 前記請求項 1～4 に記載される新規なジペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩の何れかを有効成分として含む抗エイズ薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、HIV ウイルスに由来するプロテアーゼの酵素活性を阻害する作用を有する新規なジペプチド化合物に関するものである。特に、ジペプチド骨格 N 端のアミノ基に結合する修飾基として、アリールオキシアセチル基又はそれらを構成するアリール基に種々の置換を有する基などを有する新規なジペプチド化合物に関するものである。また、本発明は、該新規なジペプチド化合物の HIV ウイルスに由来するプロテアーゼに対する阻害活性を利用し、体内での HIV ウイルス増殖を抑制する作用を達成する医薬用途

に関する。

【0002】

【従来の技術】 エイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス (HIV; Human immunodeficiency virus) は、宿主細胞内で、該ウイルス粒子の形成に用いる Gag 蛋白質や逆転写酵素を前駆蛋白質として産出する。この前駆蛋白質は、ウイルス由来のプロテアーゼ (HIV プロテアーゼ) によって特定のサイズに切断されて初めてそれぞれの機能を発揮するようになる。そのため、HIV プロテアーゼ阻害剤は、HIV プロテアーゼの酵素活性を阻害することにより、感染性ウイルス粒子の形成と成熟をブロックすることによって抗ウイルス活性を示す化合物となる。複数の種類の HIV プロテアーゼ阻害剤が既に報告されており、その一つに、基質遷移状態疑似物質 (transition-state mimetic) と呼ばれる合成ペプチド様化合物がある (T. Robins, J. Plattner, J. Acquir. Immun. Defic. Syndr., 6, 162 (1993) などを参照)。例えば、HIV プロテアーゼが選択的に切断するアミノ酸配列、-Tyr...Pro- 或いは -Phe...Pro- に類似するフェニルアラニン  $\psi$  [CH(OH)CH<sub>2</sub>N] デカヒドロイソキノリンカルボン酸骨格を含む Ro 31-8959 (N. A. Roberts et al., Science 248, 358-361 (1990) などを参照) 等のヒ

ドロキシエチルアミン型誘導体、又はフェニルアラニン $\mu$ [CH(OH)C(O)N]プロリンなどのノルスタチン骨格を含むペプチド誘導体(T. F. Tam et al., J. Med. Chem. 35, 1318-1320 (1992)などを参照)等のヒドロキシメチルカルボキサミド型誘導体が、HIVプロテアーゼ阻害剤として有用であると報告されている。本出願人も、先に、3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸残基を含む基質遷移状態疑似物質類である、一群の合成ペプチド化合物がHIVプロテアーゼの活性を非常に強く阻害し、抗エイズ薬として有用であることを見出し、HIVプロテアーゼ阻害剤として提案した(特開平5-170722号公報を参照)。

【0003】これらの基質遷移状態疑似物質類は、既に抗エイズ薬として臨床使用されているAZT(アジドチミジン)、ジデオキシシチジン(DDC)、ジデオキシイノシン(DDI)などの核酸誘導体系逆転写酵素阻害剤に次ぐ、次世代の抗エイズ薬として最も有望視され、臨床試験や研究が進められている。即ち、HIVプロテアーゼ阻害活性を利用し、宿主細胞内で、該ウイルス粒子の形成を抑制して、HIVの増殖・感染を阻害することにより、エイズの発病を抑える抗エイズ薬としての臨床応用が試みられている(中島ら、月刊薬事 Vol. 35, 2983-2989 (1993)などを参照)。

【0004】しかしながら、これらペプチド様化合物類のうち、HIVプロテアーゼ阻害活性に優れるヒドロキシメチルカルボキサミド型誘導体に属する従来の化合物は、トリペプチド鎖のN末アミノ基にアシル基を結合させた構造を有している。しかし、これらは生体内での安定性に問題を有している。抗エイズ薬は長期且つ連用される形態をとる薬剤であるので、経口投与において吸収され易く、且つ生体内安定性に優れたものが要望されている。そのため、分子量が比較的小さく、また消化管内で各種消化酵素やタンパク分解酵素により分解を受け難く、HIVプロテアーゼ阻害活性に優れた化合物の開発が要望されている。具体的には、分子量がより小さいジペプチド基質遷移状態疑似構造のN末アミノ基に、アシル基などを結合させた新規なジペプチド化合物の開発が要望されている。なお、本発明者らは、ジペプチド構造のN末アミノ基に結合する修飾基として、種々の低分子量ジカルボン酸由来のアシル基(特願平7-90011号を参照)、或いは5員又は6員の単環式炭素環カルボン酸或いは複素環カルボン酸由来のアシル基など(特願平7-188151号を参照)を利用する新規な化合物

群を既に提案し、特許出願している。

#### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の解決しようとする課題は、従来抗エイズ薬として提案されているトリペプチド基質遷移状態疑似物質であるペプチド化合物とHIVプロテアーゼ阻害活性において遜色なく、且つ分子量がより小さな新規なジペプチド化合物を提供することである。特に、本発明者らが、既に特許出願している、二種に大別されるジペプチド化合物類とは異なる修飾基をそのN末アミノ基に結合する構造の新規化合物を提供することである。即ち、本発明の目的は、従来よりHIVプロテアーゼ阻害剤として提案されている種々のヒドロキシメチルカルボキサミド型トリペプチド化合物とはそのペプチド鎖長において異なり、且つ優れたHIVプロテアーゼ阻害活性又はHIVウイルス増殖の抑制作用を示す新規なジペプチド化合物を提供することにある。更には、本発明の目的は、該新規なジペプチド化合物を有効成分とする、エイズ治療に用いられるHIVウイルス増殖抑制剤を提供することにある。

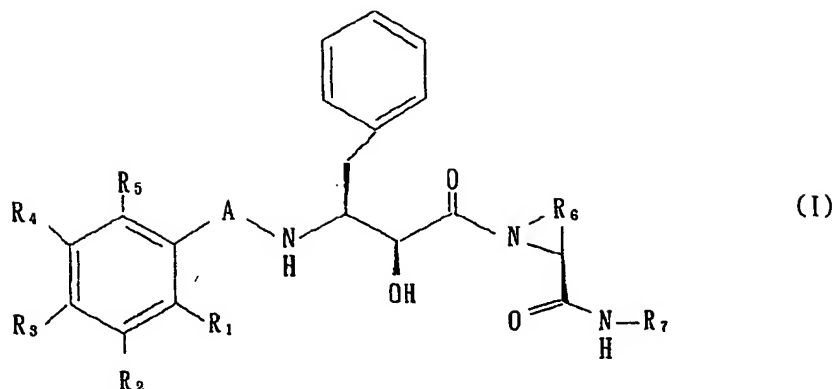
#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記する課題を解決すべく、鋭意研究を進め、HIVプロテアーゼ阻害剤として提案されている、従来のヒドロキシメチルカルボキサミド型ペプチド化合物と構造において類似点は残すものの、一部に明確な構造上に違いを有する、新規なジペプチド化合物の設計並びに創製を行い、これらジペプチド化合物が目論み通りのHIVプロテアーゼ阻害活性、或はHIVウイルス増殖の抑制作用を有するか確認を行ったところ、優れた活性を示すことを見出し、本発明を完成するに到った。即ち、本発明者らが既に特許出願した種々のジペプチド化合物類(特願平7-90011号の明細書を参照)とは異なる構造を有する、具体的には、そのN末アミノ基に結合する修飾基としてアリールオキシアセチル基、又はそれらを構成するアリール基に種々の置換を有する基などを選択するジペプチド化合物類を設計並びに創製を行い、そのHIVプロテアーゼ阻害活性、或はHIVウイルス増殖の抑制作用の確認を行ったところ、優れた活性を示すことを見出し、本発明を完成するに到った。

【0007】即ち、本発明は、下記の(1)～(5)の各項に記載するものである。

(1) 下記一般式(I):

【化5】

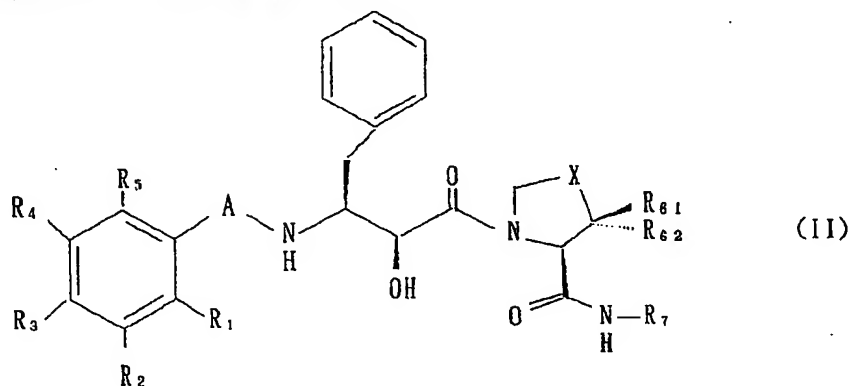


【0008】(式中、Aは、 $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ を示す。 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ は、水素原子、炭素数1～4の脂肪族炭化水素基、カルボキシル基、アルコシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ヒドロキシル基、ヒドロキシアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノ基又はアシルアミノ基を示す。二価の基 $R_6$ は、その結合する窒素原子及び炭素原子とともに5～7員環を形成する二価の炭化水素基、又は該二価の炭化水素基に含まれる炭素原子の1以上がヘテロ原子で置き換わってなる二価の基を示し、更には、当該環は他の5～7員環と縮環していても

よく、或いは個数2を超えない置換基を有してもよい。 $R_7$ は、炭素数1～6の脂肪族炭化水素基又は炭素数の総和が12以下の芳香族単環炭化水素から誘導される1価の基を示し、それらの炭化水素基を構成する炭素鎖骨格は、直鎖式であってもよく、分枝を有してもよく、また該芳香族単環炭化水素基の芳香族単環上には、ハロゲン原子が置換してもよい。)で示される新規なジペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩。

【0009】(2) 下記一般式(II)：

【化6】

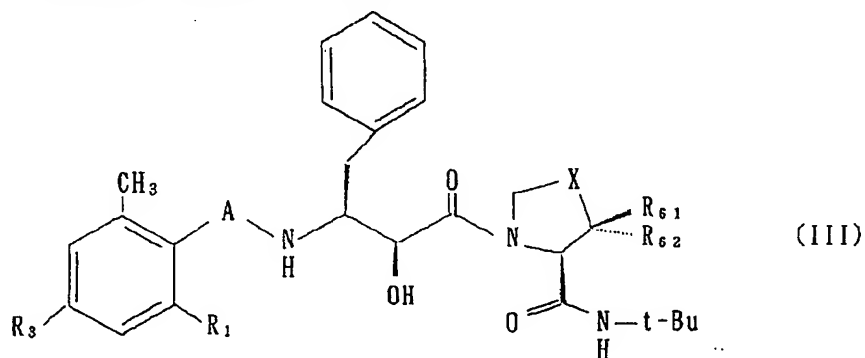


(式中、A、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ は、前記一般式(I)と同義の基をそれぞれ示す。Xは、メチレン基( $-\text{CH}_2-$ )、クロロメチレン基( $-\text{CHCl}-$ )、酸素原子又はイオウ原子を示す。 $R_{61}$ 、 $R_{62}$ は、それぞれ水素原子又は炭素数1～6の脂肪族炭化水素基を示し、直鎖式

であってもよく、分枝を有してもよい。)で示されることを特徴とする前記(1)項に記載の新規なジペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩。

【0010】(3) 下記一般式(III)：

【化7】

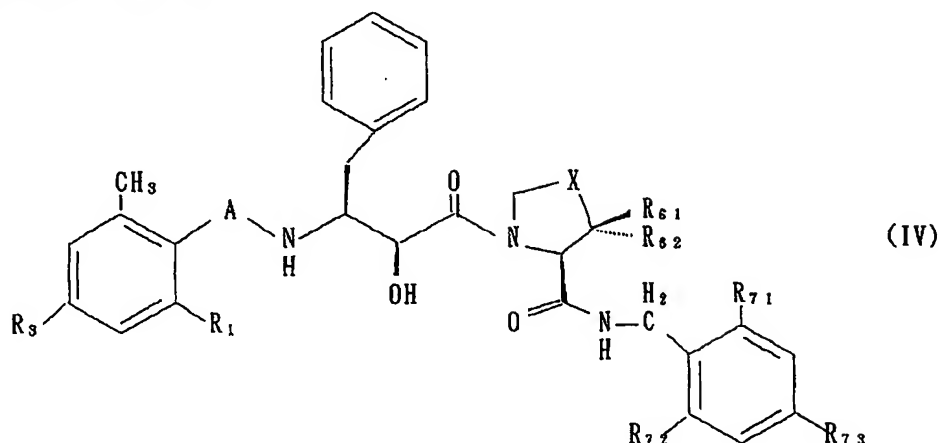


(式中、 $R_1$ 、 $R_3$ は、前記一般式(I)と同義の基をそ

れぞれ示す。X、 $R_{61}$ 、 $R_{62}$ は、前記一般式(II)と同

義の基をそれぞれ示す。)で示されることを特徴とする前記(1)又は(2)項に記載の新規なジペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩。

【0011】(4) 下記一般式(IV):  
【化8】



(式中、 $R_1$ 、 $R_3$ は、前記一般式(I)と同義の基をそれぞれ示す。 $X$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{62}$ は、前記一般式(II)と同義の基をそれぞれ示す。 $R_{71}$ 、 $R_{72}$ は、それぞれ水素原子、ハロゲン原子又は炭素数1～6の脂肪族炭化水素基を示し、直鎖式であってもよく、分枝を有してもよい。)で示される前記(1)又は(2)項に記載の新規なジペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩。

【0012】(5) 前記(1)～(4)項に記載される新規なジペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩の何れかを有効成分として含む抗エイズ薬。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明のジペプチド化合物は、そのHIVプロテアーゼ阻害活性に不可欠な基質遷移状態疑似構造として、3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル骨格とアミド結合で連結される環基を含んでなる $\alpha$ -アミノカルボキサミドを有しており、ヒドロキシメチルカルボキサミド型誘導体に大別することができる。この本発明のジペプチド化合物において、それを構成する3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル骨格の立体配置は(2S,3S)-体が好ましく、又二価の基 $R_6$ がそれを構成する環基を含んでなる $\alpha$ -アミノカルボキサミドでは、その立体配置は対応する $\alpha$ -アミノ酸が(L)-体となるものを用いると好ましい。

【0014】該 $\alpha$ -アミノカルボキサミドのカルバモイル基の窒素原子に置換する基 $R_7$ は、炭素数1～6の脂肪族炭化水素基又は炭素数の総和が12以下の芳香族単環炭化水素基から誘導される一価の基を示し、これらの炭化水素基を構成する炭素鎖骨格においては、鎖式の炭素鎖骨格を有する脂肪族炭化水素基、或いは芳香族単環炭化水素基に側鎖として存在する鎖式炭化水素基は何れも、直鎖式であってもよく、分枝を有してもよく、また該芳香族単環炭化水素基の芳香族単環上には、ハロゲン原子が置換してもよい。即ち、該置換カルバモイル基を対応するカルボキシル基と、該基 $R_7$ から構成される第

一級アミンとの反応で形成できる限り、何れをも用いることができる。炭素数1～6の脂肪族炭化水素基においては、炭素数1～6のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が好ましく、更には、分枝を有する炭素数3～5のアルキル基がより好ましく、具体的には、tert-ブチル基が一層好ましい。一方、芳香族単環炭化水素基としては、環上に遊離原子価を有する、フェニル基と鎖式炭化水素基が側鎖として存在する炭化水素基置換フェニル基類、並びに、側鎖に遊離原子価を有する、ベンジル基、フェネチル基など、更に環上に側鎖が存在している炭化水素基置換ベンジル基である、2-メチルベンジル基、2,6-ジメチルベンジル基などを例示することができる。また、芳香族単環上に置換してもよいハロゲン原子は、塩素原子、臭素原子、あるいはフッ素原子を挙げることができ、塩素原子が好ましい。これらのさまざまな芳香族単環炭化水素基のうち、側鎖に遊離原子価を有する、ベンジル基、フェネチル基など、更に環上に側鎖が存在している炭化水素基置換ベンジル基などが好ましく、ベンジル基と更に環上に側鎖が存在している炭化水素基置換ベンジル基がより好ましく、なかでも2位、または6位の何れかに存在する炭化水素基置換ベンジル基、具体的には、2-メチルベンジル基、2,6-ジメチルベンジル基などが更に好ましい。これらベンジル基及びその2位、6位の何れかに側鎖が存在する炭化水素基置換ベンジル基において、側鎖は炭素数1～4のアルキル基が好ましく、特に、側鎖がメチル基である、2-メチルベンジル基、2,6-ジメチルベンジル基が一層好ましい。加えて、これらベンジル基においてその2位、6位の何れかにハロゲン原子が置換するものも好ましく、これらハロゲン置換ベンジル基のうち、特にハロゲン原子として塩素原子が置換する2-クロロベンジル基などはさらに好ましい。



【0015】一方、二価の基 $R_6$ において、炭素原子に置き換わるヘテロ原子とは、窒素原子、イオウ原子、又は酸素原子を意味し、イオウ原子においては、チオ基の他に、スルフィニル基又はスルホニル基として存在してもよい。なお、この基 $R_6$ が構成している $\alpha$ -アミノ酸残基において、該ヘテロ原子は、 $\alpha$ 位に存在する置換アミノ基となる窒素原子並びに $\alpha$ 位の炭素原子の何れとも結合を形成しないことが好ましい。更に、該基 $R_6$ は、その結合する窒素原子及び炭素原子とともに5～7員環を形成するが、該環基は、他の5～7員環が縮環していてもよい。即ち、単環或いは二環の環基の何れであってもよいが、二環の環基となる際は、オルト縮合するものが好ましい。加えて、該環基は、該基 $R_6$ の部位に更なる置換を有してもよく、置換してもよい置換基は、分枝を有してもよい炭素数1～6の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又はヘテロ芳香族基、ヒドロキシル基、分枝を有してもよい炭素数1～6の脂肪族炭化水素オキシ基、ハロゲン原子などが好ましく、また、置換基の総数は2を超えないものがより好ましい。なお、該基 $R_6$ に含まれる同じ原子上に置換する置換基の数が2であるとき、その二つの置換基が互いに結合を形成する環状構造をとってもよく、即ち、架橋構造或はスピロ結合をする二環として存在してもよく、また、オキシ基の如く該原子と二重結合を形成してもよい。以下に、該基 $R_6$ により構成される5～7員環の $\alpha$ -アミノ酸残基を、より具体的に例示により説明する。

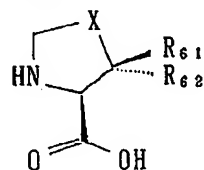
【0016】該基 $R_6$ に、炭素数3の直鎖状炭化水素基を選択する5員環の対応する $\alpha$ -アミノ酸として、プロリン、その4位に置換基を有する4-ヒドロキシプロリン、4-ベンジルオキシプロリン、4-フェニルプロリン、4-ベンジルプロリン、4-メチルチオプロリン、4-フェニルチオプロリン、4-フルオロプロリン、4-クロロプロリンなどを例示できる。他の5～7員環と縮環するものとして、シクロアルカンと縮環するものである、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、オクタヒドロイソインドール-1-カルボン酸、2-アザビシクロ[3.3.0]オクタン-3-カルボン酸など、芳香族環基又はヘテロ芳香族環基と縮環するものである、インドリン-2-カルボン酸、イソインドリン-1-カルボン酸などを例示できる。また、該基 $R_6$ に、炭素数3の直鎖状炭化水素基に含まれる炭素原子の1つをヘテロ原子により置き換てなる2価の基を選択する5員環の対応する $\alpha$ -アミノ酸として、1,3-オキサゾリジン-4-カルボン酸、1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸など、該ヘテロ5員環に置換基を有する5-メチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボン酸、5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸などを挙げることができる。

【0017】該基 $R_6$ に炭素数4の直鎖状炭化水素基を選択する6員環の対応する $\alpha$ -アミノ酸として、ピペコ

リン酸(2-ピペリジンカルボン酸)、更に他の5～7員環と縮環するものとして、シクロアルカンと縮環するものである、デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、デカヒドロイソキノリン-1-カルボン酸など、芳香族環基又はヘテロ芳香族環基と縮環するものである、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸などを例示できる。また、該基 $R_2$ に、炭素数4の直鎖状炭化水素基に含まれる炭素原子の1つをヘテロ原子により置き換てなる2価の基を選択する6員環の対応する $\alpha$ -アミノ酸として、ピペラジーン-2-カルボン酸などを挙げることができる。

【0013】以上に例示する該環基としては、5員又は6員の単環が好ましく、特に、5員の単環がより好ましい。即ち、対応する $\alpha$ -アミノ酸として、下記する一般式(V)：

【化9】



(V)

(式中、Xは、メチレン基(-CH<sub>2</sub>-)、クロロメチレン基(-CHCl-)、酸素原子又はイオウ原子を示す。R<sub>61</sub>、R<sub>62</sub>は、それぞれ水素原子又は炭素数1～6の脂肪族炭化水素基を示し、直鎖式であってもよく、分枝を有してもよい。)で示されるものがより好ましく、具体的には、該5員環からなる $\alpha$ -アミノ酸に存在する該基R<sub>61</sub>、R<sub>62</sub>に、それぞれ水素原子又はメチル基を選択する、プロリン、1,3-オキサゾリジン-4-カルボン酸、1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸、或いは5-メチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボン酸、5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸などが一層好ましい。前記一般式(V)で示される(L)- $\alpha$ -アミノ酸を選択するとき、本発明の一般式(I)で示されるジペプチド化合物は、上記の一般式(II)で示される。

【0019】本発明のジペプチド化合物を特徴付けている、3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル骨格のN末アミノ基に結合する修飾基において、それを構成する置換フェニル基上に置換する基 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> に選択される置換基としては、炭素数1～4の脂肪族炭化水素基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ヒドロキシル基、ヒドロキシアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノ基およびアシルアミノ基が好ましい。炭素数1～4の脂肪族炭化水素基は、直鎖式であっても、分枝を有してもよいが、飽和炭化水素基であるアルキル基或いは不飽和炭化水素基であるアルケニル基が好ましく、更に、アルキル基で

は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、アルケニル基では、アリル基(2-プロベニル基)がより好ましい。1つのヒドロキシアルキル基で置換されたアルキル基であるヒドロキシアルキル基においては、該アルキル基は炭素数1~4の範囲が好ましく、直鎖式であるメチル基、エチル基などがより好ましく、ヒドロキシ基を含め直鎖式となるものが更に好ましく、具体的には、ヒドロキシメチル基は一層好ましい。また、一つのアミノ基で置換されたアルキル基であるアミノアルキル基においては、該アルキル基は炭素数1~4の範囲が好ましく、直鎖式であるメチル基、エチル基などがより好ましく、アミノ基を含め直鎖式となるものが更に好ましく、具体的には、アミノメチル基、2-アミノエチル基は一層好ましい。カルボキシル基及びそのエステル化されたアルコキシカルボニル基では、それを構成するアルキル基として、炭素数1~4のアルキル基が好ましく、更には、直鎖式のメチル基、エチル基がより好ましく、具体的には、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基が一層好ましい。カルボキシル基をアミド構造に誘導した、カルバモイル基及びそれに1又2つのアルキル基で置換したアルキルカルバモイル基でも、それを構成するアルキル基として、炭素数1~4のアルキル基が好ましく、更には、直鎖式のメチル基、エチル基がより好ましく、具体的には、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基が一層好ましい。アミノ基及び

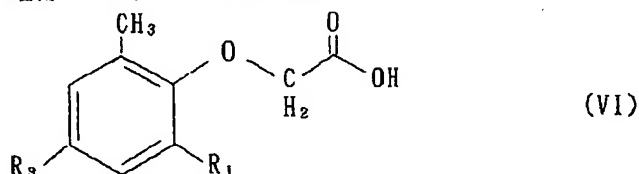
それに1又2つのアルキル基で置換したアルキルアミノ基でも、それを構成するアルキル基として、炭素数1~4のアルキル基が好ましく、更には、直鎖式のメチル基、エチル基がより好ましく、具体的には、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基が一層好ましい。

【0020】アミノ基にアシル基が結合したアシルアミノ基でも、それを構成するアシル基として、炭素数1~4のアシル基が好ましく、具体的には、ホルミル基、アセチル基が一層好ましい。

【0021】上記する好ましい置換基或いは水素原子を該フェニル基上に存在する基  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  に選択することが好ましいが、特に2位、6位( $R_1$  及び  $R_5$ ) にともに置換基が存在するものでは、何れかにメチル基を選択するとより好ましい。更には、該フェニル基の2位、6位( $R_1$  及び  $R_5$ ) にともに置換基が存在するものでは、3位、5位( $R_2$  及び  $R_4$ ) は水素原子を選択するとより好ましく、即ち、他に置換基を持つ時には、4位( $R_3$ ) に存在するとより好ましい。

【0022】例えば、該置換フェニル基上に存在する基  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  のうち、 $R_2$  及び  $R_4$  には水素原子を選択し、 $R_1$  又は  $R_5$  の何れかにメチル基を選択すると更に好ましいものとなる。即ち、下記する一般式(VI)：

【化10】



(式中、 $R_1$ 、 $R_3$  は、前記一般式(I)と同義の基をそれぞれ示す。)で示されるアシル基とすると更に好ましい。なお、一般式(VI)の表記においては、 $R_5$  をメチル基として表現している。

【0023】以下に、前記一般式(VI)で示される種々の好ましいアシル基において、 $R_1$ 、 $R_3$  に上述するより好ましい基を選択すると更に好ましいアシル基となるが、以下に、より具体的に個々の更に好ましい選択を例示する。即ち、一般式(VI)において、 $R_1$ 、 $R_3$  に、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はアリル基を選択するものである、2-メチルフェノキシアセチル基、2, 4-ジメチルフェノキシアセチル基、2, 4, 6-トリメチルフェノキシアセチル基、2-エチル-6-メチルフェノキシアセチル基、2-メチル-6-プロピルフェノキシアセチル基、2-イソプロピル-6-メチルフェノキシアセチル基、2-アリル-6-メチルフェノキシアセチル基など、

【0024】 $R_1$  に、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基又はヒドロキシ基を、 $R_3$  に水素原子を選択するものである、2-ヒドロキシメチル-6-メチルフェノキシアセチル基、2-アミノメチル-6-メチルフェノキシアセチル基、2-メチルアミノ-6-メチルフェノキシアセチル基、2-ジメチルアミノ-6-メチルフェノキシアセチル基、2-カルバモイル-6-メチルフェノキシアセチル基、2-メチルカルバモイル-6-メチルフェノキシアセチル基、2-ホルミルアミノ-6-メチルフェノキシアセチル基、2-アセチルアミノ-6-メチルフェノキシアセチル基など、

【0025】 $R_1$  に水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はアリル基を、 $R_2$  にヒドロキシメチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基又はヒドロキシメチル基を選択するものである、4-ヒドロキシメチル-2, 6-ジメチルフェノキシアセチル基、4-アミノメチル-2, 6-ジメチルフェノキシアセチル基、4-メチルアミノ-2, 6-ジメチルフェノキシアセチル基、4-ジメチルアミノ-2, 6-ジメチルフェノキシアセチル基、4-カルバモイル-2, 6-メチルフェノキシアセチル基、4-メチルカルバモイル-2, 6-メチルフェノキシアセチル基、4-ジメチルカルバモイル-2, 6-メチルフェノキシアセチル基、2, 6-ジメチル-4-ホルミルアミノフェノキシアセチル基、4-アセチルアミノ-2, 6-ジメチルフェノキシアセチル基など、これらのアシル基を、一層好ましいものとして挙げることができる。

【0026】一般式(I)で示されるジペプチド化合物において、置換フェニル基からなる保護修飾基、二価の基 $R_6$ 、C末の炭化水素基 $R_7$ を、それぞれより好ましい範囲に選択するとき、前記一般式(III)或いは一般式(IV)により具体的に例示される、より好ましいジペプチド化合物群となる。

【0027】前記一般式(II)で示され、炭化水素基 $R_7$ にtert-ブチル基を選択する一連の化合物の例として、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-フェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2,6-ジエチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2,3-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2,3,6-トリメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミドなど、

【0028】より具体的には、前記一般式(III)で示される、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニル

ブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2,4-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2,4,6-トリメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-カルバモイル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-メチルカルバモイル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、

【0029】(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-ジメチルカルバモイル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-ヒドロキシメチル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-アミノ-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-ホルミルアミノ-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-アセチルアミノ-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-アミノメチル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-メチルアミノ-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-ジメチルアミノ-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、

【0030】(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-カルボキシ-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-メトキシカルボニル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]

-1,3- チアゾリジン-4- カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-メチルカルバモイル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-ジメチルカルバモイル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-ヒドロキシメチル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-ホルミルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、

【0031】(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-アセチルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-アミノメチル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-メチルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-ジメチルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-カルボキシ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-メトキシカルボニル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-エチル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-プロピル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-イソプロピル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チア

ゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-アリル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミドなど、

【0032】更には、上記の種々の化合物に用いる(R)-N-tert-ブチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミドに換えて、(R)-N-tert-ブチル-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(4S,5R)-N-tert-ブチル-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミド、(2S,4S)-N-tert-ブチル-4-クロロピロリジン-2-カルボキサミド或いは(S)-N-tert-ブチル-ピロリジン-2-カルボキサミドを含む類似の一連の化合物群などが挙げられる。

【0033】加えて、前記一般式(II)で示され、炭化水素基R<sub>7</sub>にtert-ブチル基に換えて、置換ベンジル基を選択する、上記化合物と類似する一連の化合物群、

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2,3-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2,3,6-トリメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミドなど、より具体的には、前記一般式(IV)で示される一連の化合物群、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2,4-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2,4,6-トリメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、

【0034】(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-カルバモイル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-メチルカルバモイル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-ヒドロキシメチル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニル

ルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-アミノ-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-ホルミルアミノ-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-アセチルアミノ-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-アミノメチル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-メチルアミノ-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、  
 【0035】(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-ジメチルアミノ-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-カルボキシ-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[2-メトキシカルボニル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-メチルカルバモイル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-ジメチルカルバモイル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-ホルミルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-

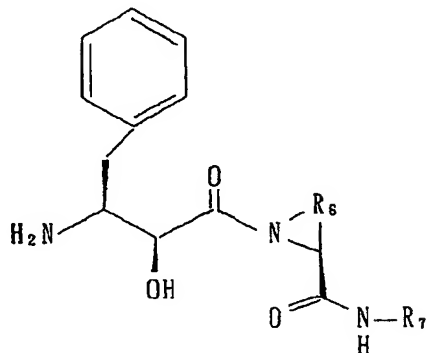
[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-アセチルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、

【0036】(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-アミノメチル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-メチルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-ジメチルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-カルボキシ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-メトキシカルボニル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-エチル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-アプロピル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-イソプロピル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[4-アリル-6-メチルフェノキシアセチル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミドなど、

【0037】更には、上記の種々の化合物に用いる(R)-N-(2-メチルベンジル)-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミドに換えて、(R)-N-(2-メチルベンジル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド、(4S,5R)-N-(2-メチルベンジル)-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミド、(2S,4S)-N-(2-メチルベンジル)-4-クロロピロリジン-2-カルボキサミド或いは(S)-N-(2-メチルベンジル)-ピロリジン-2-カルボキサミドを含む類似の一連の化合物群などが挙げられる

【0038】また、本発明のジベアチド化合物の薬理的に許容される塩とは、例えば、該化合物に存在する基 $R_1 \sim R_5$ により置換される置換フェニル基上に塩基性を示す窒素原子などが存在するものでは、該窒素原子と薬理的に許容される種々の酸とから塩を形成したものも含み、具体的には、塩酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩などの薬理的に許容される塩が含まれる。又は、基 $R_1$

～R<sub>5</sub> に存在するカルボキシル基、フェノール性のヒドロキシル基などを用いて、薬理的に許容される種々の1価のカチオン種とともに塩を形成したものである。具体的には、ナトリウム塩、アンモニウム塩などの薬理的に許容される塩を意味する。

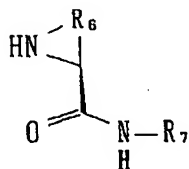


(VII)

(式中、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> は、前記一般式 (I) のR<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> とそれぞれ同じ基を示す。) で表される化合物を中間原料として、類似する反応により、それぞれのN-置換体に導くことができる。

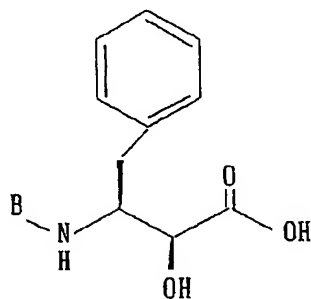
【0040】一般式 (I) で示されるN-アシル化ジペプチド化合物の製造方法

工程〔1〕 一般式 (VII) で表される中間原料化合物の調製



(VIII)

(式中、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> は、前記一般式 (I) のR<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> とそれぞれ同じ基を示す。) で表わされるα-アミノカルボキサミド誘導体と、



(IX)

(式中、Bはアミノ基の保護基であり、酸を用いて脱保護できるものを示す。) で示される (2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸N-保護誘導体とを、例えば、DCC (N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、EDC (1-エチル-3-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド) などのカルボジイミド試薬類と HONB (N-ヒドキシ-

【0039】上記する一般式 (I) で示される一連のジペプチド化合物は、以下に概要を述べる製造方法に従い調整することができる。N末アミノ基に置換のないジペプチド化合物、即ち下記一般式 (VII) :

【化11】

既に公表されているヒドロキシメチルカルボキサミド型のHIVプロテアーゼ阻害剤の合成方法における中間体に相当し、その調製方法は種々の刊行物に報告されている(木曾 良明、有機合成化学協会誌 第52巻、403-412 (1994)) などを参照)。例えば、例えば、下記する一般式 (VIII) :

【化12】

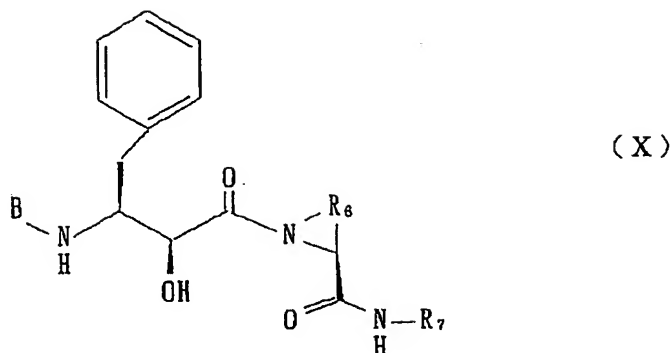
【0041】下記する一般式 (IX) :

【化13】

ーノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド)、HO Bt (N-ヒドキシベンゾトリアゾール)、HOSu (N-ヒドロキシスクシンイミド) などの添加剤化合物を用いて、縮合しペプチド結合を形成することにより、

【0042】下記する一般式 (X) :

【化14】



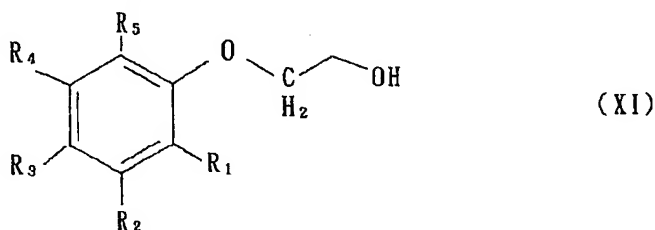
(式中、Bは、前記する一般式(IX)のBと同じ基を示し、 $R_6$ 、 $R_7$ は、前記一般式(I)の $R_6$ 、 $R_7$ とそれぞれ同じ基を示す。)で示されるジペプチドN-保護誘導体に通じることができる。次いで、該ジペプチドN-保護誘導体を、例えば、ジオキサン中、塩酸などの酸を用いて、該アミノ基の脱保護を行い、一般式(VII)で表される、ヒドロキシメチルカルボキサミド型ジペプチドの

中間原料を得ることができる。なお、アミノ基の保護基として用いられるBは、tert-ブチルオキシカルボニル基など、ペプチド化学において $\alpha$ -アミノ酸の $\alpha$ 位アミノ基の保護に汎用されるものを用いるのがよい。

【0043】工程〔2〕 N-アシル化反応

先ず、下記する一般式(XI)：

【化15】

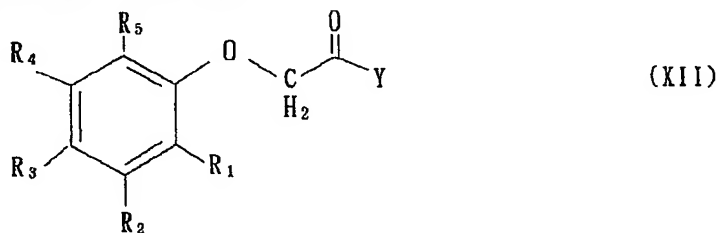


(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ は、前記する一般式(I)の $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ と同じ基をそれぞれ示す。)で示されるカルボン酸から、EDCなどのカルボジイミド試薬類とHOBtなどの添加剤化合物を用いて、該カルボン酸の活性エステル体に通じ、或

は、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などの酸無水物を作用させて、該カルボン酸の酸無水物に通じ。

【0044】即ち、下記する一般式(XII)：

【化16】

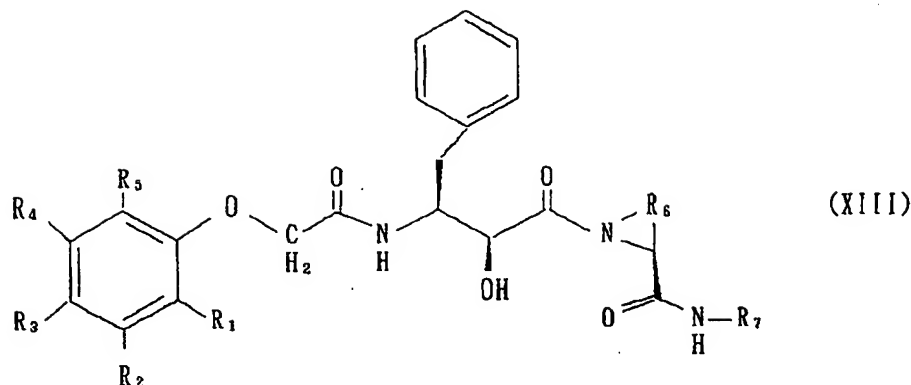


(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ は、前記する一般式(I)の $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ と同じ基をそれぞれ示す。)で示される当該カルボン酸の誘導体に変換し、予め活性化を行う。なお、原子団Yは、該添加剤化合物、或は酸無水物に由来するものである。

【0045】この一般式(XII)で示される該カルボン酸

の誘導体と、上記する一般式(VII)で示される中間原料とを、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)等の溶媒中で反応させ、N-アシル化した目的の一般式(XIII)：

【化17】



で示されるヒドロキシメチルカルボキサミド型誘導体を得ることができる。なお、カルボジイミドを用いた方法の場合、該カルボン酸の活性化とその後のN-アシル化の反応を、同じ反応液中で同時進行的に行ってもよいことは勿論である。なお、これら酸無水物を用いるN-アシル化などの反応において、基 $R_1 \sim R_5$ に選択される置換基、例えば、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基などは、不要の副反応が起こる場合、これらの基を予め汎用の保護基で保護した上で、反応を行い、しかる後に脱保護操作を行うことは勿論のことである。

【0046】上記する工程に従い製造される一般式(I)で表されるヒドロキシメチルカルボキサミド型誘導体は、必要に応じて、カラムクロマト、再結晶などの精製方法により不純物を除き、HIVプロテアーゼ阻害剤として用いることができる。なお、本発明のジペプチド化合物は、一般式(VII)で示される中間原料と一般式(VIII)で示されるカルボン酸の活性化誘導とを原料として製造されるので、その分子構造の同定は、それぞれ原料化合物に由来する構造を参照して、核磁気共鳴法、赤外吸収法などの分光学的手法により決定することで容易におこなえる。

【0047】本発明のジペプチド化合物は、そのHIVプロテアーゼ阻害活性に不可欠な基質遷移状態疑似構造として、3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンノイル骨格とアミド結合で連結される環基を含んでなる $\alpha$ -アミノカルボキサミドを有しており、既に、報告されているヒドロキシメチルカルボキサミド型誘導体に大別される、トリペプチド化合物と同様にHIVプロテアーゼ阻害剤となる。即ち、このHIVプロテアーゼ阻害活性を利用して、下に記載する試験例に示されるごとく、HIVウイルスのT細胞リンパ球中での感染性ウイルス粒子の形成と成熟をブロックすることによって抗ウイルス活性を示す化合物となる。従って、感染性ウイルス粒子の形成と成熟の抑制効果に基づき、抗エイズ薬としての医薬用途を有するものとなる。

【0048】本発明のジペプチド化合物は、抗エイズ薬

としての臨床応用する際、慣用の製薬用担体や賦形剤を用いて常法に従い医薬品の剤型として、投与することができる。即ち、注射剤として静注又は筋注したり、さらにスプレー剤、坐剤等として経口投与したり、顆粒剤、カプセル剤、錠剤等として経口投与したりすることができる。なお、本発明のジペプチド化合物は、生体内安定性に優れた低分子化合物であるため、吸収性も優る点より、顆粒剤、カプセル剤など該化合物を固体状に保つ剤型にして、経口投与することが合目的である。なお、投与量は、投与対象者の症状、又はエイズの発症抑制、エイズの進行抑制などの治療目的に応じ、年齢、性別等を考慮して適宜定まるものであるが、通常成人1回当たり10mg~1gの範囲で、1日1~4回に分けて投与する。なお、経口投与剤とする際、既にHIVプロテアーゼ阻害剤として提案されている種々の合成ペプチド化合物の経口投与に適用される剤型を(特開平5-170722号公報などを参照)、一般に採ることができる。

【0049】以下に、具体例により本発明のジペプチド化合物、及びその製造方法を説明する。また、本発明のジペプチド化合物が、その高いHIVプロテアーゼ阻害活性に伴い、優れた抗HIV活性を示し、細胞毒性が低いなど医薬用途に適する特性を有することを示す。なお、下記する各例において、中間原料とするH-AHPBA-Pro-NH-tBu (N-[(2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンノイル]-N'-tert-ブチル-L-プロリナミド; (R)-1-[(2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンノイル]-ピロリジン-2-N'-tert-ブチルカルボキサミド)、H-AHPBA-Thz-NH-tBu ((R)-3-[(2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-tert-ブチルカルボキサミド)、H-AHPBA-Dmt-NH-tBu ((R)-3-[(2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-N'-tert-ブチルカルボキサミド)などは、H-AHPBA ((2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸)、Pro (L-プロリン; (R)-ピロリ



ジン-2-カルボン酸)、Thz ((R)-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸)、Dmt ((R)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸)、Oxz(Me) ((4S,5R)-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボン酸)、NH<sub>2</sub>-tBu (tert-ブチルアミン)を原料とし、既に刊行物に公表されている方法に従い、予め該ジペプチドN-保護誘導体として調製した。その後、該アミノ基の脱保護を行い用いた。

【0050】

【実施例1】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(フェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 365 mg、フェノキシ酢酸 167 mg を DMF 4 ml に懸濁した液に、EDC・HCl 211 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 168 mg を加え、室温(約25℃)で14時間攪拌した。この反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 25 ml に溶解し、この溶液を10%クエン酸水溶液、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。再濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ(ジクロロメタン-メタノール系)で精製、酢酸エチル-n-ヘキサンから再沈殿し、標記化合物 300 mg を得た。

HPLC 保持時間: 19.02 min

HPLC条件

カラム: YMC AM302 カラム、φ4.6 × 150 mm

溶離液: 0.1% TFA (トリフルオロ酢酸) 水-CH<sub>3</sub>CN

溶離条件: 0% - 100% 勾配; 30 min

流速: 1 ml/min

TOF-MASS(飛行時間型質量分析) [M+H]<sup>+</sup> 500

【0051】

【実施例2】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 365 mg、2-メチルフェノキシ酢酸 183 mg、DMF 4 ml、EDC・HCl 211 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 168 mg を用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 200 mg を得た。

HPLC 保持時間: 20.22 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 514

【0052】

【実施例3】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu (1.83 g; 5.0 mmol)、2,6-ジメチルフェノキシ酢酸 (0.90 g; 5.0 mmol)、HOBt・

H<sub>2</sub>O (0.77 g; 5.0 mmol)の DMF (20 ml) 溶液に、EDC・HCl (1.05 g; 5.5 mmol)を加え、室温で終夜(約14時間)攪拌した。その後、反応液を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(100 ml)に溶解し、3%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(100 ml)、1N-HCl (100 ml)、5% NaCl 水溶液 (100 ml) で順次洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカカラムクロマト精製した(ワコーゲル C200, 100 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 40/1)。濃縮後、得られた残渣を EtOH (20 ml) / H<sub>2</sub>O (15 ml) の混合溶媒から再結晶して、標記化合物 1.73 g を得た。HPLC 保持時間: 24.32 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 528

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm: 1.26 (s, 9H), 2.15 (s, 6H), 2.76-2.78 (m, 2H), 3.02 (dd, 1H, J=7.1 Hz, 10.6 Hz), 3.2-3.4 (m, 1H), 3.98 (d, 1H, J=14.3 Hz), 4.18 (d, 1H, J=14.3 Hz), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.5-4.6 (br, 1H), 4.63 (d, 1H, J=9.6 Hz), 4.77 (t, 1H, J=7.1 Hz), 5.00 (d, 1H, J=9.6 Hz), 5.33 (d, 1H, J=6.6 Hz), 6.92 (m, 1H), 7.00 (d, 2H, J=6.6 Hz), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.36 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.68 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.8 Hz)

【0053】

【実施例4】

(R)-N-tert-ブチル-1-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-ピロリジン-2-カルボキサミド; (2S,3S)-H-AHPBA-Pro-NHtBu 347 mg、2,6-ジメチルフェノキシ酢酸 198 mg、DMF 4 ml、EDC・HCl 211 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 168 mg を用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 490 mg を得た。

HPLC 保持時間: 20.06 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 510

【0054】

【実施例5】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2,3-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 365 mg、2,3-ジメチルフェノキシ酢酸 198 mg、DMF 4 ml、EDC・HCl 211 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 168 mg を用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 500 mg を得た。

HPLC 保持時間: 20.54 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 510

【0055】

【実施例6】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2,4-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタ

ノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド  
(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 365 mg、2,4-ジメチルフェノキシ酢酸 198 mg、DMF 4 ml、EDC・HCl 211 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 168 mgを用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 476 mgを得た。

HPLC 保持時間: 20.72 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 510

【0056】

【実施例7】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-6-(2-プロベニル)フェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 365 mg、2-メチル-6-(2-プロベニル)フェノキシ酢酸 227 mg、DMF 4 ml、EDC・HCl 211 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 168 mgを用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 526 mgを得た。

HPLC 保持時間: 21.32 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 554

【0057】

【実施例8】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-6-tert-ブチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 365 mg、2-メチル-6-tert-ブチルフェノキシ酢酸 244 mg、DMF 4 ml、EDC・HCl 211 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 168 mgを用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 330 mgを得た。

HPLC 保持時間: 22.35 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 570

【0058】

【実施例9】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Dmt-NHtBu 393 mg、2,6-ジメチルフェノキシ酢酸 180 mg、DMF 4 ml、EDC・HCl 210 mg、HOBt 153 mgを用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 510 mgを得た。

HPLC 保持時間: 26.03 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 556

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm: 1.27 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.98 (d, 1H, J=14.1 Hz), 4.19 (d, 1H, J=14.1 Hz), 4.3

-4.4 (m, 1H), 4.4-4.5 (br, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.92 (d, 1H, J=10.2 Hz), 4.97 (d, 1H, J=10.2 Hz), 5.34 (d, 1H, J=7.2 Hz), 6.92 (m, 1H), 7.00 (d, 2H, J=6.6 Hz), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.35 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.66 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.8 Hz)

【0059】

【実施例10】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-6-プロピルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド  
(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 365 mg、2-メチル-6-プロピルフェノキシ酢酸 229 mg、DMF 4 ml、EDC・HCl 211 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 168 mgを用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 464 mgを得た。

HPLC 保持時間: 21.80 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 556

【0060】

【実施例11】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2,4,6-トリメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド  
(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 365 mg、2,4,6-トリメチルフェノキシ酢酸 213 mg、DMF 4 ml、EDC・HCl 211 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 168 mgを用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 310 mgを得た。

HPLC 保持時間: 20.94 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 542

【0061】

【参考例1】

(2S,3S)-3-(2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸ベンジルエステル  
(2S,3S)-Boc-AHPBA-OBzl (3.00 g; 7.79 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) 溶液に、4N-HCl / dioxane 溶液 (20 ml) を加え、室温で3時間撹拌した。その後、反応液を濃縮し、得られる残渣を DMF (30 ml) に溶解し、Et<sub>3</sub>N (1.09 ml; 7.79 mmol) で中和した。次いで、2,6-ジメチルフェノキシ酢酸 (2,6-dimethylphenoxyacetic acid) (1.40 g; 7.79 mmol)、HOBt・H<sub>2</sub>O (1.19 g; 7.79 mmol)、EDC・HCl (1.49 g; 8.57 mmol) を加え、そのまま室温で一晩(約14時間)撹拌した。反応液を濃縮した後、得られる残渣を酢酸エチルに溶解し、1N-HCl、3% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液、5% NaCl 水溶液で順次洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、標記化合物 2.94 g (収率 84%)を得た。

【0062】(2S,3S)-3-(2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸ジシクロヘキシルアミン塩

(2S,3S)-2,6-dimethylphenoxyacetyl-AHPBA-OBzl (2.68 g ; 6.00 mmol) の MeOH (20 ml) 溶液に、10% Pd/C (300 mg) 存在下、水素ガスを一夜(約14時間)作用させた。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、得られる残渣を MeOH に溶解し、ジシクロヘキシルアミン DCHA (1.20 ml, 6.0 mmol) を加えた。溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン混合溶媒から再結晶して、標記化合物 3.11 g (収率 96 %) を得た。

【0063】(R)-N-ベンジル-3-tert-ブトキシカルボニル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

Boc-Thz-OH 466 mg の DMF (10 ml) 溶液に、HOBt · H<sub>2</sub>O 321 mg、EDC · HCl 403 mg、benzylamine 225 mg を加え、室温で一夜(約14時間)撹拌した。その後、反応液を、3 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液、1N-HCl、5 % NaCl 水溶液で順次洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、標記化合物 567 mg を得た。

【0064】

【実施例12】

(R)-N-ベンジル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

Boc-Thz-NH-CH<sub>2</sub>-Ph 322 mg に、4N-HCl / dioxane 溶液 2.5 ml を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を濃縮した後、得られる残渣を DMF 8 ml に溶解し、(2S,3S)-(2,6-dimethylphenoxyacetyl)-AHPBA-OH · DCHA 565 mg、HOBt · H<sub>2</sub>O 161 mg、EDC · HCl 201 mg を加え、室温で14時間撹拌した。この反応液を減圧濃縮し、生成物を含む残渣を得た。以降、実施例1と同様の精製、回収操作を施し、標記化合物 276 mg を得た。なお、該化合物は、下記する HPLC 分析及び飛行時間型質量分析の結果、目的とする化合物であることが確認された。  
HPLC 保持時間: 23.89 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 562

【0065】

【参考例2】

(R)-N-(2-メチルベンジル)-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

Boc-Thz-OH (6.99 g, 30.0 mmol)、HOBt · H<sub>2</sub>O (4.05 g, 30.0 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) 溶液に、EDC · HCl (6.30 g, 33.0 mmol) を加え、そのまま室温で3時間撹拌した後、2-methylbenzylamine (4.46 ml, 36.0 mmol) を加え、引き続き一夜(約14時間)撹拌した。反応液を、3 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液、1N-HCl、5 % NaCl 水溶液で順次洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) に再溶解し、メタンスルホン酸 MSA (5.86 ml, 90 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。H<sub>2</sub>O (150 ml) を加え、撹拌した後、分層した。分取した水層に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) を加え、Na

2CO<sub>3</sub> を用いて pH8 に調整した。次いで、分取した CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を 5 % NaCl 水溶液で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去した後、得られる残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、標記化合物 6.04 g (収率 85 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ ppm: 2.56 (s, 3H), 2.85 - 3.05 (m, 3H), 3.2-3.4 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.2-4.3 (br, 2H), 7.0-7.2 (br, 4H), 8.34 (br, 1H),

【0066】(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

H-Thz-NH-CH<sub>2</sub>-Ph (Me) (5.83 g ; 24.70 mmol)、Boc-AHPBA-OH (7.29 g ; 24.70 mmol)、HOBt · H<sub>2</sub>O (3.34 g ; 24.70 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) 溶液に、EDC · HCl (5.19 g ; 27.17 mmol) を加え、そのまま室温で一夜(約14時間)撹拌した。反応液を、3 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液、1N-HCl、5 % NaCl 水溶液で順次洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) に再溶解し、MSA (4.82 ml ; 74.10 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。H<sub>2</sub>O (150 ml) 及び 5N-NaOH 水溶液 (14.8 ml) を加え、分層した。分取した CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を 5 % NaCl 水溶液で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル (150 ml) に加熱溶解し、残留している不溶物を濾去した。濾液から溶媒を留去して、未精製産物の粉末 7.00 g を得た。この粉末 2.00 g をシリカゲルカラムクロマト精製後(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH系)、得られた残渣を酢酸エチル / n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、標記化合物 1.48 g (収率 52 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm: 0.2-1.4 (br, 2H), 2.20 (s; 3H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.4-2.6 (m, 1H), 3.14 (d, 2H, J=16.8 Hz), 3.21 (t, 1H, J=5.4 Hz), 3.48 (d; 1H, J=9.6 Hz), 3.94 (d; 1H, J=9.6 Hz), 4.1-4.3 (m; 1H), 4.3-4.5 (m, 1H), 4.55 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.8-7.1 (m, 6H), 7.1-7.4 (m, 3H), 7.9-8.1 (br, 1H)

【0067】

【実施例13】

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NH-CH<sub>2</sub>-Ph (Me) 413 mg、2,6-ジメチルフェノキシ酢酸 198 mg、DMF 4 ml、EDC · HCl 211 mg、HOBt · H<sub>2</sub>O 168 mg を用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 86 mg を得た。

HPLC 保持時間: 24.66 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 576

【0068】

【実施例14】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2-カルバモイル-6-メチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 365 mg、2-カルバモイル-6-メチルフェノキシ酢酸 230 mg、DMF 4 ml、EDC・HCl 211 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 168 mgを用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 427 mgを得た。

HPLC 保持時間: 19.28 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 557

【0069】

【実施例15】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2-N-メチルカルバモイル-6-メチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 365 mg、2-N-メチルカルバモイル-6-メチルフェノキシ酢酸 245 mg、DMF 4 ml、EDC・HCl 211 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 168 mgを用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 400 mgを得た。

HPLC 保持時間: 19.63 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 571

【0070】

【実施例16】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシカルボニル-6-メチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 730 mg、2-メトキシカルボニル-6-メチルフェノキシ酢酸 493 mg、DMF 8 ml、EDC・HCl 422 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 336 mgを用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 902 mgを得た。

HPLC 保持時間: 22.76 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 572

【0071】

【実施例17】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシカルボニル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 1.10 g、4-メトキシカルボニル-2,6-ジメチルフェノキシ酢酸 735 mg、DMF 12 ml、EDC・HCl 633 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 504 mgを用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 1.23 gを得た。  
HPLC 保持時間: 22.65 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 586

【0072】

【実施例18】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-カルボキシ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシカルボニル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド 1.17 g をメタノール 15 ml に溶解した液に、1N NaOH水溶液 16 ml を加え、室温で4時間撹拌した。この反応液を 1N-HCl で中和し、メタノールを留去した後、ジクロロメタンで抽出した。この抽出物を、酢酸エチル / n-ヘキサン混合溶媒で再結晶し、標記化合物 1.13 g を得た。なお、該化合物は、下記する HPLC 分析及び飛行時間型質量分析の結果、目的とする化合物であることが確認された。

HPLC 保持時間: 19.73 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 572

【0073】

【実施例19】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2-エチル-6-メチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド  
(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 365 mg、2-エチル-6-メチルフェノキシ酢酸 213 mg、DMF 4 ml、EDC・HCl 211 mg、HOBt・H<sub>2</sub>O 168 mgを用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 226 mg を得た。

HPLC 保持時間: 24.08 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 542

【0074】

【実施例20】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-カルボキシ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド 286 mg を DMF 3 ml に溶解した液に、EDC・HCl 105 mg、HOSu60 mg を加え、室温で5時間撹拌した。その後、29 % アンモニア水 90  $\mu$ l を加え、室温で14時間撹拌した。以降、実施例1と同様の精製操作により、標記化合物 145 mg を得た。

HPLC 保持時間: 18.14 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 571

【0075】

## 【実施例21】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2,6-ジメチル-4-N-メチルカルバモイルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-カルボキシ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド 286 mg を DMF 3 ml に溶解した液に、EDC · HCl 105 mg, HOSu 60 mg を加え、室温で5時間攪拌した。その後、40%メチルアミン 116  $\mu$ l を加え、室温で1時間攪拌した。この反応液を減圧濃縮し、生成物を含む残渣を得た。以降、実施例1と同様の精製操作により、標記化合物 230 mg を得た。

HPLC 保持時間: 18.76 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 585

【0076】

## 【実施例22】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2,3,6-トリメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 365 mg, 2,3,6-トリメチルフェノキシ酢酸 213mg, DMF 4 ml, EDC · HCl 211 mg, HOBt · H<sub>2</sub>O 168 mg を用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物 312 mg を得た。

HPLC 保持時間: 24.20 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 542

【0077】

## 【参考例3】

(4S,5R)-3-tert-ブトキシカルボニル-4-N-tert-ブチルカルバモイル-5-メチル-1,3-オキサゾリジン Boc-Oxz(Me)-OH (4.13 g ; 17.88 mmol)、HOSu (2.06 g ; 17.88 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) 溶液に、EDC · HCl (3.76 g ; 19.67 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。その後、tert-ブチルアミン (3.75 ml ; 35.76 mmol) を加え、そのまま3時間攪拌した。反応液を、3% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液、1N-HCl、5% NaCl 水溶液で順次洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣をn-ヘキサンから再結晶して、標記化合物 3.94 g (収率 77%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm: 1.26 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 3.7-3.8 (br, 1H), 4.1-4.2 (br, 2H), 4.72 (br, 1H), 4.82 (br, 1H), 7.53 (br, 1H),

【0078】

## 【実施例23】

(4S,5R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-4-カル

ボキサミド Boc-Oxz(Me)-NHtBu 286 mg に、4N-HCl / dioxane 溶液 2.5ml を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮した後、得られる残渣を DMF 4 ml に溶解し、(2S,3S)-(2,6-dimethylphenoxyacetyl)-AHPBA-OH · DCHA 565 mg、HOBt · H<sub>2</sub>O 142 mg, EDC · HCl 201 mg を加え、室温で14時間攪拌した。この反応液を減圧濃縮し、生成物を含む残渣を得た。以降、実施例1と同様の方法で標記化合物 380 mg を得た。なお、該化合物は、下記する HPLC 分析及び飛行時間型質量分析の結果、目的とする化合物であることが確認された。

HPLC 保持時間: 21.80 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 526

【0079】

## 【実施例24】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2-アミノ-4,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 365 mg, 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4,6-ジメチルフェノキシ酢酸 325 mg, DMF 4 ml, EDC · HCl 211 mg, HOBt 148mg を用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物の保護体を 410 mg を得た。この保護体 266 mg を 4N HCl/Dioxane 2ml で脱保護し、濃縮後、残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて、順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その後、ろ過、減圧濃縮を行い、得られた残渣を酢酸エチル / n-ヘキサンから再結晶して標記化合物 106 mg を得た。

HPLC 保持時間: 17.06 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 543

【0080】

## 【実施例25】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NHtBu 562 mg, 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシ酢酸 500 mg, DMF 6 ml, EDC · HCl 326 mg, HOBt 230 mg を用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物の保護体を 694 mg を得た。この保護体 642 mg を実施例24と同様の方法で脱保護、精製を行い、標記化合物 450 mg を得た。

HPLC 保持時間: 15.50 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 543

【0081】

## 【実施例26】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-ホルミルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

実施例25で得られた化合物 271 mg を DMF 2 ml に溶解し、ギ酸 37.7  $\mu$ l、EDC  $\cdot$  HCl 95.9 mg を加え、14時間室温にて攪拌した。得られた残渣を酢酸エチル 10 ml に溶解し、水、5% クエン酸水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その後、濾過、減圧濃縮を行い、得られた残渣を酢酸エチル / n-ヘキサンから再結晶して標記化合物 130 mg を得た。

HPLC 保持時間: 18.43 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 571

【0082】

【実施例27】

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NH-Bzl (2-Me) 165 mg、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシ酢酸 124 mg、DMF 2 ml、EDC  $\cdot$  HCl 80.5 mg、HOBt 135 mgを用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物の保護体を 220 mgを得た。この保護体 210 mg を実施例24と同様の方法で脱保護、精製を行い、標記化合物 148 mg を得た。

HPLC 保持時間: 15.80 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 591

【0083】

【実施例28】

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-ホルミルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

実施例27で得られた化合物 118mgを用いて、実施例26と同様の方法でホルミル化を行ない、標記化合物 103 mg を得た。

HPLC 保持時間: 19.00 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 619

【0084】

【実施例29】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Dmt-NHtBu 157 mg、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシ酢酸 124 mg、

DMF 3 ml、EDC  $\cdot$  HCl 80.5 mg、HOBt 56.7 mg を用いて、実施例25と同様の方法で標記化合物 167 mg を得た。

HPLC 保持時間: 16.64 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 571

【0085】

【実施例30】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-ホルミルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

実施例29で得られた化合物 114 mg を用いて、実施例26と同様の方法でホルミル化を行ない、標記化合物 103 mg を得た。

HPLC 保持時間: 19.49 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 599

【0086】

【実施例31】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Dmt-NHtBu 197 mg、4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェノキシ酢酸 117 mg、DMF 2 ml、EDC  $\cdot$  HCl 101 mg、HOBt 71 mgを用いて、実施例1と同様の方法で、標記化合物 252 mg を得た。

HPLC 保持時間: 18.88 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 599

【0087】

【実施例32】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-アセチルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

実施例25で得られた化合物 76 mg を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 ml に溶解し、無水酢酸 13.2  $\mu$ l を加え、1時間攪拌した。反応液に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 ml を加え、水、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その後、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカカラムクロマトで精製し、標記化合物 78.2 mg を得た。

TOF-MASS: [M+H]<sup>+</sup> 585

【0088】

【実施例33】

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン

## -4- カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Thz-NH-Bzl (2-Me) 207 mg、4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェノキシ酢酸 117 mg、DMF 2 ml、EDC・HCl 101 mg、HOBt 71 mgを用いて、実施例1と同様の方法で、標記化合物 141 mgを得た。

HPLC 保持時間: 18.46 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS:  $[M+H]^+$  619

## 【0089】

## 【実施例34】

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-(2-アミノ-4,6-ジメチルフェノキシアセチル)アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

(2S,3S)-H-AHPBA-Dmt-NHtBu 157 mg、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4,6-ジメチルフェノキシ酢酸 124 mg、DMF 3 ml、EDC・HCl 80.5 mg、HOBt 56.7mgを用い、実施例1と同様の方法にて、標記化合物の保護体を 274 mgを得た。この保護体 201 mgを実施例24と同様の方法で、脱保護、精製を行ない、標記化合物 43 mgを得た。

HPLC 保持時間: 17.95 min (条件は、実施例1と同じ。)

TOF-MASS:  $[M+H]^+$  517

【0090】本発明のジペプチド化合物が、HIVプロテアーゼ阻害活性に優れ、細胞毒性が低いなど医薬用途に適する特性を有することを検証するため、以下の試験を実施した。

## 〔試験例1〕 HIVプロテアーゼ阻害活性

本発明のジペプチド化合物が何れも高いHIVプロテアーゼ阻害活性を示すことを検証するため、既に、文献に報告される試験方法(木曾 良明、有機合成化学協会誌 第52巻、403-412 (1994)、特開平5-170722号公報などを参照)に従い、実施例1~34の化合物を評

価した。なお、陽性対照として、高いHIVプロテアーゼ阻害活性を示すことが既に文献に報告されている化合物KNI-272(木曾 良明、有機合成化学協会誌 第52巻、403-412 (1994)などを参照)に関しても、同様の試験を行い、比較した。

## 【0091】試験方法

組み換えHIV-1プロテアーゼ(Biochemistry, 250 (9), 264 (1990)を参照)、合成ヘptaペプチド基質(H-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-OH、トリフルオロ酢酸塩)を用いてプロテアーゼ活性を測定した。種々の濃度の被験化合物存在下、37°C、60min 反応後の、該基質のTyr-Pro間の切断で生成するペプチド断片H-Pro-Ile-Val-OHを逆相HPLCにて定量して阻害率を算定した。(特開平5-170722号公報などを参照)

【0092】上記する方法で評価した、本発明のジペプチド化合物のHIVプロテアーゼ阻害活性の評価結果の一例を表1に示す。加えて、本発明のジペプチド化合物と類似するヒドロキシメチルアミド型トリペプチド化合物である、(2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル骨格を有するKNI-272: (R)-3-[(2S,3S)-3-(N-(イソキノリン-5-イルオキシ)アセチル-メチルチオ-L-アラニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-tert-ブチルカルボキサミドを陽性対照として、同様の評価を行った結果も、表1に併せて示す。これら評価結果に示すとおり、本発明のジペプチド化合物は、何れも高いHIVプロテアーゼ阻害活性を示すことがわかる。また、陽性対照の化合物KNI-272と較べても、そのHIVプロテアーゼ阻害活性は遜色がないと判断される。なお、表1に示す被験化合物濃度は、反応液中の終濃度を表わす。

## 【0093】

## 【表1】

被験化合物	H I Vプロテアーゼ阻害活性 (%)	
	濃度 〔5 $\mu$ M〕	〔50 nM〕
実施例1の化合物	47.9	
実施例2の化合物	82.2	16.4
実施例3の化合物	95.2	56.4
実施例4の化合物	93.9	33.5
実施例5の化合物	83.6	22.7
実施例6の化合物	85.9	3.3
実施例7の化合物	93.9	19.2
実施例8の化合物	86.9	7.8
実施例9の化合物	97.0	95.9
実施例10の化合物	96.9	35.0
実施例11の化合物	97.0	83.1
実施例12の化合物	95.5	43.1
実施例13の化合物	96.7	62.9
実施例14の化合物	88.0	11.1
実施例15の化合物	92.3	13.4
実施例16の化合物	87.4	2.1
実施例17の化合物	86.9	37.9
実施例18の化合物	91.8	30.9
実施例19の化合物	94.3	32.3
実施例20の化合物	94.6	35.8
実施例21の化合物	94.7	28.7
実施例22の化合物	93.8	27.3
実施例23の化合物	94.0	32.0
実施例24の化合物	94.6	19.4
実施例25の化合物	97.9	59.9
実施例26の化合物	100.0	56.4
実施例27の化合物	97.7	60.9
実施例28の化合物	96.9	51.8
実施例29の化合物	98.1	93.1
実施例30の化合物	98.4	90.5
実施例31の化合物	97.9	85.6
実施例32の化合物	95.2	51.0
実施例33の化合物	93.4	46.1
実施例34の化合物	96.1	80.1
(陽性対照の化合物)		
K N I - 2 7 2	> 99.0	96.7

【0094】〔試験例2〕 抗H I V活性及び細胞毒性  
本発明のジペプチド化合物の抗H I V活性を、下記の方法により評価した。即ち、T細胞リンパ球に感染するH I Vウイルスのウイルス粒子生成を阻害する効果を、該H I Vウイルス感染に伴う、T細胞リンパ球の死滅を防止する能力により評価した。

【0095】抗H I V活性、細胞毒性の試験方法  
既に文献に報告されている試験方法(H. Nakasima et al., Antimicrob. Agents Chemother. 36, 1249-1255 (1992)などを参照)に従いMT-4細胞、HTLV-III Bを用いて、抗H I V活性を評価した。96穴マイクロタイタープレートに、種々の濃度の被験化合物とともにH I V感染MT-4細胞( $2.5 \times 10^4$ /well, MOI:0.01)を感染直後に加える。試験物質のMT-4細胞に対する細胞毒性を知るために、ウイルス非感染細胞を同様に種々の濃度の被験化合物とともに培養を行う。CO<sub>2</sub> インキュベーターで37℃、5日間培養した後、MTT 法で生存細胞数を測定する。抗

ウイルス活性は、H I V感染による細胞障害を50% protectionする濃度(EC<sub>50</sub>, 50 %effective concentration)、細胞毒性は被験化合物による50% 細胞障害濃度(CC<sub>50</sub>, 50 %cytotoxic concentration)でそれぞれ表した。なおウイルスの感染価は $3.8 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/mlのものをを用いた。抗H I V活性EC<sub>50</sub>の評価結果の一例、並びに細胞毒性CC<sub>50</sub>の評価結果の一例を表2に併せて示す。なお、陽性対照として、前記のK N I - 2 7 2を用いて、同様の試験を実施した結果も、表2に併せて示す。これらの結果に示すとおり、本発明のジペプチド化合物は、抗H I V活性を有することがわかる。即ちH I Vウイルスの新たな感染を有効に抑制するに要する濃度に比較して、細胞毒性が顕著となる濃度は何れも格段に高い範囲となっている。

【0096】

【表2】



被験化合物	抗HIV活性 EC <sub>50</sub> (μg/ml)	細胞毒性 CC <sub>50</sub> (μg/ml)
実施例3の化合物	1.40	320
実施例4の化合物	11.0	106
実施例9の化合物 (陽性対照の化合物)	0.96	15
KN I-272	0.21	115

#### 【0097】〔試験例3〕 薬物動力学試験

なお、本発明のジペプチド化合物の代謝特性を、ラットを被験動物に用いて評価した。評価した投与方法は、被験化合物の所要量を溶解した液を被験動物の十二指腸内に投与方法、並びに、被験化合物の所要量を静脈内に投与方法である。投与方法後、被験動物より血液を採取し、血漿中に残余する被験化合物の濃度を分析した。なお、被験化合物の用量は、表に示す通りである。また、

体内代謝特性を表わす指標、AUC（血漿中薬物濃度曲線下面積）、MRT（平均滞留時間）、並びに、十二指腸内投与方法の生物学的利用率、Fを算定した結果の一例を表3に示す。対照例として、トリペプチド誘導体のKN I-272に対する結果を併せて示す。

【0098】

【表3】

被験化合物	投与量 (mg/kg)	AUC (μg/ml・min)	MRT (min)	F (%)
実施例3の化合物				
静脈内投与	10.0	733	268.40	—
十二指腸内投与 (対照例)	10.0	163		22.23
KN I-272				
静脈内投与	10.0	224	23.17	—
十二指腸内投与	10.0	98		43.20

これらの結果より、本発明のジペプチド化合物は、対照例の化合物であるKN I-272と比較し、生体内安定性に一層優れ、より長時間にわたり血漿中濃度を高く維持することが可能であることがわかる。

【0099】

【実施例35】

〔製剤例〕上記する本発明のジペプチド化合物は、以下に記する処方に従い、カプセル剤などに製剤し、経口投

与に供することができる。例えば、実施例3の化合物を有効成分とする製剤は、表4に示す組成で、微粉末の乳糖、ステアリン酸マグネシウムと混合し、ゼラチンカプセル内に封じて、カプセル剤とすることができる。なお、一錠当たりの該ペプチド様化合物量は、投与方法、時間間隔に応じて、適宜選択することができる。

【0100】

【表4】

カプセル剤中の組成	
実施例3の化合物	20.0 % (wt./wt.)
乳糖	79.5 % (wt./wt.)
ステアリン酸マグネシウム	0.5 % (wt./wt.)

【0101】

【発明の効果】本発明の新規なジペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩は、特異的で高いHIVプロテアーゼ阻害活性に加えて、HIVプロテアーゼ阻害活性に不可欠なジペプチド骨格部分とそのN末アミノ基にア

シル基が結合してなる構造をとるジペプチド化合物であり、分子量が低くなるため、血液中から胆汁として排泄される過程の軽減がなされ、従って、経口投与方法による抗エイズ薬としての臨床応用に適した際、所望の薬効を生むべく、有効成分である当該ペプチド様化合物の所望血

中濃度を得るに要する経口投与量を大幅に減らすことができる利点をもたらす。一方、本発明のジペプチド化合物は、分子量が小さいのみならず、天然型のペプチド結

合を持たないペプチドミミックであるので、生体内安定性に一層優れたものとなる。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 38/00

A D Y

C 0 7 D 209/16

C 0 7 D 209/16

C 0 7 K 14/155

C 0 7 K 14/155

A 6 1 K 37/02

A D Y

(72)発明者 深澤 富長

埼玉県戸田市新曽南3丁目17番35号 株式  
会社ジャパンエナジー内

(72)発明者 木曾 良明

大阪府茨木市稲葉町15-26